239:42,231:56)

- Aktenzeichen:
 Anmeldetag:
 Offenlegungstag:
- 198 34 047.8 29. 7. 1998 3. 2. 2000

① Anmelder:

Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(7) Erfinder:

Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Fauter, Aohim, Dr., 51519 Odenthal, DE; Alonso-Alija, Cristina, Dr., 42781 Haan, DE; Stahl, Elka, Dr., 42119 Wuppertal, DE; Stasch, Johannes-Peter, Dr., 42861 Solingen, DE; Petrzborn, Elisabath, Dr., 42237 Wuppertal, DE; Hütze, Joachim, Dr., 42349 Wuppertal, DE; Dembowsky, Kleus, Dr., 42116 Wuppertal, DE; Dembowsky,

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Substituierte Pyrazolderivate

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft substitutierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß I-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggrogation inhibitoren (vol. HP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderiyate der allgemeinen Formel (I).

in welcher

mindestens einer der Substituenten R.¹X. und Y. für gestlitigtes oder reilweise ungestittigtes C./c.-g. Cycloullyk steht, das geglebenfullist ein- oder mehrfend substituteit sein kann utten Antinn, Ardio, Fermyl Micropstyl, Chrobyt, Hydroxyl, Morpholino, Piperlitien, Pyrreildino, Sulforamino, geratlereiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkowy, Allykmino, Dailkylamino, Allykulinopal, Alkylatifonamino, Alkylaho, Alkozyathoryli mi isweith bis zu of
Kohlenstoffattenen, Nitro, Cyane, Hadgen, Pierryl und/oder gegebenenfulls durch geratlereiges oder verzweigtes och
çyclisches Alyk in this kan is Kohlenstoffattenen stabilistiert sit, das seitenzeits durch Antinno, Micropy, Carboxyl, Pieçyclisches Alyk in this kan is Kohlenstoffattenen stabilistiert sit, das seitenzeits durch Antinno, Micropy, Carboxyl, Pielamino, Dalkylamino, Alkyleuffonyl, Alkylini, Phenyl, Alkyluifonamino, Alkoxycarboxyl mit jewells bis zu 6 Kohlenstoffattenen, Nitro, Cyane, Hadgen, substitutiert sit, das

und webe die gegebenorfalls verhellnetene Resen R², X undsolar Y gleich oder verneisleden sind am dir Wissenstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercupyl, Carboyal, Hydroxy organiseltigies oder verzweigles Avyl, Missoy, Allykilino der 20 Alloxyvarbenyl mi jeweil his zu de Kohlenstoffatomen, Nitro, Cynno, Halegen, Plenyl oder geraklettiges oder verzweigles Avyl, Missoy jord ver Aktoy mit in zu 20 Kohlenstoffatomen verzweigles Aktoy) ender Kalboy mit in zu 20 Kohlenstoffatomen verzweigles Aktoy) oder Aktoy mit in zu 20 Kohlenstoffatomen verzweigles Avyl, Alkoxy, alkoxyvarbory) oder Acylmino mit jeweils his zu 3 Kohlenstoffatomen Avyl mit do his 10 Kohlenstoffatomen einer des his degliedigen emmatischen Heterocycles mit his zu 3 Kohlenstoffatomen Avyl mit do his Oktoberstoffatomen einer des Australia om de Kohlenstoffatomen moder der yelstudyl mit his 3 his Kohlenstoffatomen oder der verleim Rest der Termed OW substitution.

werin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeu-

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR²R⁶R⁷ bedeu 40 tet.

^{RS}, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.
nut/deder für einen Rest der Formel

oder -S(O),NR⁹R¹⁰ stehen.

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

5 R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

 \mathbb{R}^2 und \mathbb{R}^2 gkeits oder verschieden sind und Wasserstoff oder geraßlertiiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kontentofflarenne hockuten, das gespekennenfalls durch Cylosialky mit is bis skollensofflarenne oder durch Aryl mit 6 bis i 10 Ködlenstofflarenne nabstituteri sti, das einerneits durch Halogen substituteri sti, kann, oder Aryl mit 6 bis 10 Ködlenstofflarenne hockuten, das gespekennenfalls durch Halogen substituteri sti, oder Cyclosialky mit 3 bis 7 Ködlenstofflaren hockuteri sti, oder Cyclosialky mit 3 bis 7 Ködlenstofflaren hockuteri sti, oder Cyclosialky mit 3 bis 7 Ködlenstofflaren hockuteri still still

 R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR 11 enthalten kann,

65 R¹¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

bedeutet.

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Haiogen substituiert sind,

zweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder für geradkeitiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder

für Ärylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen, und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloxim tosylat oder für Reste der Formeln $-SO_3H$ oder $S(O)_0R^{12}$ stehen,

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R¹² geraßettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5 bis 6-giliothigen Helsterocycles mit bis 20 3 Helsterostomen aus der Reitie S, U andsdorf D obedutet, wohle die Ringsystense gegebenerfalls durch Halegen oder dunch gerakkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkovy mit jeweils bis 20 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, undderfur für einen Sed der Forme POOR¹⁵ 100⁸⁸ bis der mit der held betreichte der der held betreichte der held betrei

worin

Pl und R gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Albyl mit bis zu 8 Kohlenstoffassonen oder Cyclosity vint 1 bis 5 Kohlenstoffassonen, Azyl mit 6 bis 10 Kohlensffassonen oder Benzyl bedeuten

**Description of the State of the St

worin e eine Zahl () oder 1 bedeutet.

e eine Zanit Oorer Teodorum, der Verschieden sind und Wassensoff, geratkettiges oder verzweigtes Albyl mit bis zu 14 Kohlenstoffiatomen oder Cyclosilayi mit 3 bis 14 Kohlenstoffiatomen, Avry inti 6 bis 10 Kohlenstoffiatomen oder einem 3 bis 10-gliedrigen Eine mit bis 2a Fletercontenne aus der Reich N, OS, der aus du beer Ngebonden eine kunn, bedeuten, webeit die Ringsystemen die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffiatom, Heterocyclyl, Cyclosilayi mit 3 bis 7 Kohlenstoffiatom, Hydroxy, Amino oder geratkettigs oder verzweigets Alkoy, Ayo) oder Alkoyaverboryl mit 5 bis 7 Kohlenstoffiatom, Hydroxy, Amino oder geratkettigs oder verzweigets Alkoy, Ayo) oder Alkoyaverboryl mit 5 bis 7 Kohlenstoffiatom, Hydroxy, Amino oder geratkettigs oder verzweigets Alkoy, Ayo) oder Alkoyaverboryl mit 5 bis 7 Kohlenstoffiatom (1 bis 10 Kohlenstoffiatom).

weils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substitutiert sein können, und im Fall, die e = 0 bedeutet, P.S. und R.²⁶ und kprackteitiges, verzweigtes oder eyeilsches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geralkeitiges ober verzweigtes, Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Fromel «SOR». Oder einen Rest der Promel

bedeuten können.

worin
R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

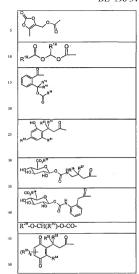
und/oder R¹⁵ und R¹⁶ Reste der Formein

55

65

45

3



bedeuten

stituiert sein kann.

R¹⁸-R¹⁹ und R²¹-R³⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Köhlenstoffatomen bedeuten, geine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R² und R² unter Einborung der Deppelhinkung einem Phenybeing oder einem feglündrigun gestütigten oder zerunstlichen Heitenspellen mit his zu 3 Heitenvinnen aus der Richte N. sunfoder Oblikan, der gegebenentlich bis zu 3-felhe gleich oder verschieden durch Formyl, Carbonyl, Hydroxyl, Mercagyl, geradkurtiges oder verzweigtes Aryl, Aksylchio oder Alkoxychrobyn mit gewellt his zu 6 Könlenstoffkannen, Stink, Cyano, Halegon oder germädettiges doer verzweigtes Aryl, Aksylchio oder 6 kyl oder Alkoxy mit jewellt his zu 6 Könlenstoffkannen substitutiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, erzendeteines oder verzweigtes Aryl, Alkoxyco der Alkoxychrobyn til swebt bis zu S Kohlenstoffkannen also

 $und/oder \ der \ Heterocyclus \ gegebenen falls \ durch \ eine \ Gruppe \ der \ Formel \ -NR^{35}R^{36}oder \ -S(O)_cNR^9R^{10} \ substitutert \ ist_error \ eine \ Gruppe \ der \ Formel \ -NR^{35}R^{36}oder \ -S(O)_cNR^9R^{10} \ substitutert \ ist_error \ eine \ Gruppe \ der \ Formel \ -NR^{35}R^{36}oder \ -S(O)_cNR^9R^{10} \ substitutert \ ist_error \ eine \ ei$

DE 198 34 047 P

 \mathbb{R}^{35} und \mathbb{R}^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerafkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffaromen bedeuten, oder \mathbb{R}^{35} Wasserstoff bedeutet und

R36 Formyl bedeutet und

R.º Formyl bedeutet c', R.º, und R.¹º die oben angegebene Bedeutung von c, R.º und R haben und diese gleich oder verschieden sind

und/oder der Heterceycius oder Phenyl gegebenenfalls durch Phenyl substitutiert sind, das seinerseits bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatorenen substitutiert sein kann

und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -N=CH-NR³⁷R³⁸ substituiert sind, 10 worin

10³³ - 10³³ -

³⁷⁰ and R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
A für einen 5- oder 6-gleichigen aromatischen oder gesättigten Heteroevelus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reibe S.

N und/oder O oder für Phrays sleht, die gegebenerfalls bis zu 3 fach gleich oder verschieden durch Amine, Mercapyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, gerndleigien oder verweigiens Acyl, Allytilish, Alkyloxyacyl, Alkoyty oper Alkoytyen boryl, India (Carboxyl, gerndleigien oder verweigiens Acyl, Allytilish, Alkyloxyacyl, Alkoyty, oder Alkoytyen oder verzweigien Allyt mitt be zu 6 Kolenstofficionen, Nino, Cyano, Trifficementyl, Azido, Haluegen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigien Allyt mitt be zu 6 Kolenstofficionen substitutient sind, dass and einerstein durch Byloxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigien Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstofficionen substituient sind.

kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO).-NR³⁹R⁴⁰ substituiert ist.

worin

h eine Zahl O oder I bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
oder Acyl mit ieweils bis zu 5 Kohlenstoffstomen bedeuten.

und deren isomere Formen und Salze,
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allemeriene seine hier Salze mit orwanischen oder angreanischen Basen oder Säuren eenannt.

Im Ralmen der vorliegenden Effindung werden physiologisch unbescheftliche State bevorzugt. Physiologisch unbescheftliche State der reindungsgenäßen Stoffe mit Mineralduren, Genethiche State der reindungsgenäßen Stoffe mit Mineralduren, Curbonsituren oder Sulfomsüren sein. Besonden bevorzugt sind z. B. Säze mit Chorwassensfüßister, Broune assertstützer, Schweidskrietz, Phosphoefischer, Mehnaufforsatier, Einbaudfischerist, Phosphoefischer, Benotauffischer, State, Nighthalindusfionsizue, Essigstüre, Propionstüre, Mikhstüre, Weinstüre, Zürorensäure, Fununstüre, Maleinstüre oder Berozsiehen.

Popisilogiesh mbekenkitche Salze können obense Metall- oder Anmoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindur-Begristlogiesh mbekenkitche Salze können obense Metall- oder Anmoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindurgen sein, welste eine freis Cebronyleprape besitzen Besonden bevorzeit sind z. B. Nariem-, Kalturen, Magristumoder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Brilyniam). De bzw. Triethylenian, De 1-bzw. Triethylenhonalmin, Die-yeckeryalmin, Dilmetrykaminoethanol, Arginia,

Heterocyclus seths in Rahmen der Effindung in Abhlängigkeit von den oben aufgelührten Substituenten im allgemeinen für einen Geställigen oder aromatischen S-oder Gejiedfürgen Heterocyclus, der bis zu 3 Heterocitum aus der Reibt 98, 8 N und/oder O enthalten kann und der im Pall einen Stickstoftatoms auch über dieses gekunden sein kann. Beispielewiese seine genanten Oxaktazolyl, Irmidiazolyl, Pravizolyl, Pravizoly, Pravizoly, Pravizolyl, Pravizoly, Pravizolyl, Pravizolyl,

pyranyl.

Bevorzugt sind erfindungsgemäßen Verbindungenen der allgemeinen Formel (I),

in weicher mindestans einer der Substituenten R¹, X und Y für Cyclopropyi, Cyclobutyl, Cyclopentoryl, Cyclopentyl, Cyclobutyl oder Cycloberyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substitutent sein Können durch Amino, Azdo, Formyl, Mercapyl, Carboys, Hydroxyl, Morpholin, Peperdina, Pyrrollino, Soffonning, geränketigse, cyclosies oder vers- zweiges Asyl, Asylantico, Alkoy Alkyaninico, Dalkytamino, Alkyaluforyl, Akylantico, Alkoy Alkyaninico, Dalkytamino, Alkyaluforyl, Akylantico, Alkyaluforyl, Alyndiforninico, Alkyaluforyl, Alyndiforninico, Alkyaluforyl, Alyndiforninico, Alkyaluforyl, Alyndiforninico, Alkyaluforyl, Alyndiforninico, Alkyaluforyl, Alyndiforninico, Alkyaluforninico, Alkyaluforninico,

durch Amine, Mercapyl, Carboxyl, Hydroxy, Merpheline, Piperidine, Pyrrolidine, geradkettiges, cycliaches oder verzweiges Acyl, Acylamiro, Alkosy, Alkylamiro, Dialkylamine, Alkylsulforayl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulforamino, 60 Alkoxycarboxyl mi; jeweils biz az 4 Kohlenstoffatomen, Nira, Cyano, Halegen substituient sein kann,

lenstoffittomen und/oder Cyclopronyl, Cyclopentyl, Cyclopexyl oder durch einen Rest der Formel «OR4 substitutiert sein können.

worin R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder für einen Rest der Formel

-S(O)_e-NR⁹R¹⁰ stehen.

worin 15 a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten.

R8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet. c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R9 und R10 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopexyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobexyl bedeuten, oder

R⁹ und R¹⁰ remeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring biklen, oder

hedoutet

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind.

und/oxler für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oxler partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO, enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder ver-

zweigtes Acyl. Alkoxy. Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit ieweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substitutert ist. und/exter filtr gerackettiges exter verzweigtes Acyl mit his zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder für Phenylthio stehen, und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO₃H oder S(O)₄R¹² stehen,

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

R12 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffstomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

und/oder für einen Rest der Formel PO(OR13)(OR14) stehen.

R¹³ and R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlen-50 stoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH2)2 oder -C=NH(NH2) oder (CO)eNR15R16 stehen

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

55 R15 und R16 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N. O. S. der auch über N-gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R15 und R16 auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Köhlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO-R17 oder einen Rest der Formel

bedeuten können.

worin \mathbb{R}^{17} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffstomen bedeutet, undfoder

bedeuten,

in welcher R^{18} – R^{19} und R^{21} – R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

g eine Zahl 0. 1 oder 2 bedeutet.

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuter

5 R² und R³ unter Binbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls his zu 2fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercantyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl. Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils his zu 5 Kohlenstoffstomen. Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alk-10 oxycarbonyl mit ieweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

und/oder die oben aufgeführten beterooyelischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Grunne der Formel -NR35R36 oder -S(O). NR9'R10 substitutert sind, worin

R35 und R36 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffstomen bedeuten, oder

15 P35 Wasserstoff bedeutet und

R36 Formyl bedeutet

c'. R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung von c. R⁹ und R¹⁰ baben und mit dieser gleich oder verschieden sind und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit ieweils bis zu 4 20 Kohlenstoffstomen substituiert sein konn

A für Thienyl, Tetrahydrooyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls his zu 2fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor Chior oder Brom substituiert sind

25 und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO),-NR³⁹R⁴⁰substituiert sind.

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet.

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

30 und deren isomere Formen und Salze, Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäßen Verbindungenen der allgemeinen Formel (I).

in welcher mindestens einer der Substituenten R1, X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclobexyl stebt

35 und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹. X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff. Amino oder Azido stehen. und/oder für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder nartiell ungesättigt sein kann und 1

bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO, enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils his zu 4 Kohlenstoffatornen substitutert ist.

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acvi mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, r

45 und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formein -SO₂H oder S(O)₂R¹² stehen. Worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

R12 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

und/oder für einen Rest der Formel PO(OR13)(OR14) stehen. worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlen-55 stoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten.

und/oder für Oxycyclosikyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH2)2 oder -C=NH(NH2) oder (CO), NR 15R 16 stehen

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobexyl oder, Phenyl substituiert sein können.

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R15 und R16 auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 3 Kohlenstoffatomen. Hydroxymethyl. Hydroxyethyl. geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO:R17 oder einen Rest der Formel

8

bedeuten können.

words a connect, words words and the state of the state o

bedeuten.

in weither R^{18} - R^{19} und R^{21} - R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet. und

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen hedeutet.

R2 und R3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinylring bilden.

A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind. und deren isomere Formen und Salze

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ge-10 funden, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R² und R³ aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (T)

20

Œ

R¹, X and Y die oben angegebene Bedeutung haben.

D für Reste der Formel

steht,

in welcben 35 R41 für C1-C4-Alkyl steht,

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-CH₂-NH-NH₂ (III)

40 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (TVa)

in welcher

A, X, Y und R1 die oben angegebene Bedeurung haben, überführt.

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidiumsalzen cyclisiert,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

[B] im Fall, daß R2 und R3 gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

10

15

25

35

40

45

50

60

65

in welcher

A, X, Y and R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt, in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VD)

in welcher

A. X. Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben.

nerstein, und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,

ICI Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

oder

in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

L für einen Rest der Formel -SnR⁴⁰R⁴³R⁴⁴, ZnR⁴⁵, Iod, Brom oder Triflat steht, worin R¹², R⁴³ und R⁴⁶ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatornen

bedeuten,

und R⁴⁵ Halogen bedeutet, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

in welcher X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben

und im Fall L = SnR⁴²R⁴³R⁴⁴ oder ZnR⁴⁵

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und im Fall L = Jod, Brom oder Triflat

T für einen Rest der Formel SnR⁴²R⁴³R⁴⁴, ZnR⁴⁵ oder BR⁴⁶R⁴⁷ steht,

worin R^{47} , R^{40} , R^{46} und R^{45} die oben angebene Bedeutung von R^{42} , R^{43} und R^{45} baben und mit dieser gleich oder verschieden sind.

R46 und R47 gleich oder verschieden sind und Hydroxy. Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweiotes Alkvi oder Alkory mit ieweils his zu 5 Kollenstoffactomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder fi-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umsetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, oder

(D) Amidine der allsemeinen Formel (TX)

A, R2 und R3 die oben angegebene Bedeutung haben, mit dem Enaminen der allgemeinen Formel (X)

in welcher

25

R¹ für den oben unter R¹ aufgeführten Cycloalkylrest steht und

Z für einen der oben unter X und Y aufgeführten Substituenten steht,

30 umsetzt, und im Fall der Gruppen -S(CLNR⁹R¹⁰ und -S(O)-NR⁹R¹⁰ aussehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunlichst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umsetzt und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chiorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophi-35 Ier Substitution variiert oder einführt.

Die unter R2 und R3 aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.

Als Losemitte für die einzelnen Schritte der Verfahren (A) und [B] eigenen sich hierbei merte organische Lössemited, die sich unter den Rackinsonheldungung meint beit veräufen. Hierarge geheren Blete, voll Berhijderher oder Prachpierdrüfun, DMF, Dixtun, Alktohe wie Mehtanol und Bhanol, Häusgenkoelberw sessensoffe wo Dichlorenban, Techhorenban, Derichkoelberan, Derichkoelberan, Lötz-lichkoelberan, Lötz-l

Als Basen für die erfindungsgentalten Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Härzen gebeiren vorzugsweise Alkalihystocids wir zum Besighei Natrimungbewoid oder Kaliumdystocide. Beraten begreich auf der Scharfen der Kaliumentenbenat, Beteils auf der Scharfen der Scharfen der Kalium-stert hutylat, oder organische Annize (Flatilsytiet-Ce)-banden wie fertelbylsmit, oder Heterosche wir Lei Abzusächspeich (2.2 Scharfen (AMCD), 1.8 Druzächspeich S.d.) under 7-m (DBL), Peridic, Dianticopyridin, Medrylpiperdin oder Merpstein, Es ist auch möglich sis Sasen Alkalimentelle wir Narfen und deren Fjeldie wir Scharfen sphale und Scharfen der Scharfen und Klaimen und K

by drid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung

der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.
Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgefübrt.

+110 C. durchgedom.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar).
Im alleemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Staren für die Cyclisierung eigens sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gebören beverzugt amoganische Stamm wie beispielsweise Estränster oder Schwefelskung, oder organische Carfornsäuren mit 1- Ge-Armen, gegebenen-falls ausbitmiert durch Fluor, Chlor undösele Brom, wie beisputtweise Essignium, Triftorenssignium, Triftorenssignium, ofter Stüfensäuren mit Cycli-Arbitynisten der Arpitenst mit des heigheisweise Mehamatifornischen Christopheismen der Arbitynisten und kerzulen der Arpitenst mit des heigheisweise Mehamatifornischen Christopheismen der Arbitynisten und kerzulen der Arpitenst mit des Arpitenst mit

Die skalsytische Hydrierung kann im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerien organischen LSsemiteln wie Alkohelen, Eihern oder Halegenkolleirunsserstoffen, oder deren Gemissben, mit Katalysateren wie Raus-Nickel, Palladium, Palladium auf Therkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerien Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenbeit eines Katalysaters durcher Eillurt werden.

Die Chlorierung erfolgt im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl₃, PCl₅, POCl₃

oder elementarem Chlor, Bevorzugt ist im Rahmen der Erfindung POCl₄.

Im Fall, daß die Reste der Formein -S(C)₆NR⁹R¹⁰ und S(O)₆NR⁹R¹⁰ vorliegen, werden die entsprechenden unsubsti-

nuieten Verhindungen zunicht mit Thionylchleid umgesetz. In einem weiteren Schrift erfolg die Umsetzung mit den 3 Ammien in einem der ohen aufgeführen Bider, vorzugsweise Doxan. Im Hall e – 2 wirt anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von O'PC bis 70°C und Normaldruck.

borhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

gen au'r mor der zu roduzierenden werdindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis

O°C im Falle des DIBAH, O°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBHz.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind an sieb bekannt oder nach üblichen Methoden berstellbar (vgl. hierzu: J. Hromatha et al., Monatsh. Chern. 1976, 107, 233).
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (TV, I/Va), (V) und (VI) sind teilweise bekannt und können wie oben be-

schrieben hergestellt werden.

Ab Losemittel für das Verlichern [C] eignen sieb bierbei inrete organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht vorlichert. Hierzu gehören litzer wie Dietlysteher oder Errokyrkofuran, DRik) Dioxan, Halegenkolterowassersöffer wie Dietlierundum, Trichlerenthan, Teinhormethan, Litzbeiterundum, Accessierid oder Hosamedrylphosphorisarierianiet. Bienen

ist es möglich. Gemische der Lösemlitel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Teloud, Dioxan oder Dimethoxyedhum. Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von O°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführ.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen PdCl₂(P(C₆H₅)₃)₂,

Palladium-bis-dibenzylidenaceton (Pd(dba)₂), [1,1-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid (Pd(dpa)f(Pa) oder Pd(Pf(CHa)₂), Bevorzuer ist Pd(Pf(CHa)₂).

Die Verbindungen dem allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formet (VII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar. Das Verfahren [D] erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C, vorzugsweise bei 100°C. Ak Lössmittel fungiert die Finamine der allgemeinen Formet (X).

As Losenmer (magert die Brandmer der angelenden Formet (x).

Das Verfahren [D] kann bei normalen, erhöbtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Amidine der allgemeinen der Formel (IX) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können 10 hersestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

in welcher

A. R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

zunächst in Ethern mit Triftuoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der allgemeinen Formel (XII)

5 in welcher A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

anschließend mit Natriummethanolat die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

berstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH₄Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der allgemeinen Formel (XIV)

in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

65 überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat versetzt.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) → (XII) eignen sich Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dioxan; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können organische Amine (Trialkyl-(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin,

oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diamincowidin, Methylpineridin oder Mornholin ginessetzt werden. Beyorzugt ist Pyridin.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei emiedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im alleemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) → (XII) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B).

bei Raumtemperatur erfolgen, die ebenfalls neu sind. Diese stellen daher einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar.

Im Fall der Enamine, Enolether, Acesale gelten folgende Reaktionsbedingungen:

20
Die Überführung des Esters in das Amid kanna uch durch Verseifung mit Baso zur Säure, deren Überführung in das
Säurechlordi nach üblichen Methoden z. B. mittels SOCI; oder POCI; und anschließender Umsetzung mit Ammoniak er-

folgen.
Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid zum Nitril kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden.

Tutti werden.

Die Überführung des Nitrils in den Iminoether kann sowohl im Sauren, wie z. B. mit HCl/Alkohol-Gemischen wie im Basischen wie z. B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen.

Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden.
Hierbei kann man sowohl vom Iminochter ausgehen und diesen z. B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man
kann aber auch den Iminochter zunlichst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses ent-

weder als freie Base oder als Salz mit Enaminen. Acetalen, Enolethern, Aldehyden oder Enolaten umsetzen.

Die Enamine können z. B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z. B. Bis(dimethylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methame hergestellt werden.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich Alkohole wie 3s Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raamtemperatur. Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man 61 Normaldruck

Als Losemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich Alkohole wie 40 Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Als Basen für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) — (XIIV) eignen sich anorganische
oder organische Basen, Hierzu gelören heispielswisse Alkallydroxide wie Natimulnydroxid, der Kallumydroxid, etw.

der Verbindung der Verbindungsprache von der Verbindungsprache von der Kaliumearbonat, Erdalkallisydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natimunearbonat der Kaliumearbonat, Erdalkallische ist Natimusearbonate wie Caliciumserbonat. Bevorzueit ist Natimusearbonate wie Caliciumserbonate werden und der Kaliumearbonate von der Verbauerbonate von

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei emiedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie kann herzeistellt werden, indem mad ie Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

mit den Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)

in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)

65

o überführt

anschließend durch Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII)

(CH-)-N-CH=CH-CHO (XVIII)

15 in inerten Lösemitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)

$$R^2$$
 R^2
 OC_2H_5
(XIX)

berstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak und Methanol versetzt.

Anstelle des Natriumsalzes des Enolates können auch Enolether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind neu und können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XX)

mit Verbindungen der Formel (XXI)

(XXI)

bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt,

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) und (XIV) sind bekannt und nach üblichen Methoden berstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XV), (XVIII), (XVIII), (XIX), (XX) und (XXII)

sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.
Im Fall, daß R unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, werden die entsprechenden 3-Cyan-Indazole mit Verbindungen der allgemeinen Formet (XXII)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

55 in inerten L\(\textit{Semitteln}\), vorzugsweise mit Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt und abschließend mit Ammoniumchlorid und Natriummethanolat wie oben beschrieben versetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden hersiellbar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden. Die erfindungsgenzilben Verhindungen der allgemeinen Formel () zeigen ein nicht voriersebhares, wertvolles phar-

makologisches Wirkspektrum.
Die erfindungsgemaßen Werbindungen der allgemeinen Formet (I) führen zu einer Gefaßrelaxation, Thrombozytenagreventionsbemung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des Koronaren Blutflusses. Diese Wirkun-

gen sind über eine direkte Stimulation der Rölichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären eGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemißen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den eGMP-Spiegel steisern, wie beispielsweise EIDER (Endothelium derived relazing factor). No-Donatoren.

Piotographyria IX, Arachidosolauco okr Phenyllydrazinderivate.

Sie Koltomo dalawi in Arzenimichae om Ebanduling von kandirovashulaern Erkrankungen wie betspielsweise zur Behandlung des Bührebedrages was der Bernimakung des Bührebedrages von des Landlauen
des Bührebedrages won der Bernimakung der
handlung des Bührebedrages won der Bernimakung der
handlung des Bührebedrages won der Bernimakung der
handlung des Bührebedrages won der Bernimakungen der
handlung der Bührebedrages weiter der
handlung der Bührebedrages der Bernimakung
handlung der Bührebedrages der Bührebedrages der
handlung der Bührebedrages der Bührebedrages der
handlung der Bührebedrages der
handlung der Bührebedrages der Bührebedrages der
handlung der Bührebedrages der

eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel
(D mit oreanischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO zw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Josofolddinitrat, Josofoldmonomitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfall die Erindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischern Gunnosimmonphosphu (GAM) juhibieren. Dies sind indescondere Inhibitoren der Phosphodiesterand, 1.2 and 51 Nomenklatur nach Beavo um Reifutyder (1990) TIPS 11.8.150 bis 155. Durch diese Inhibitoren erlet die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenzier und der geweinsche haparmacholgsiehe Bifekt gesetigert.

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Prinine Bodothelzellen wurden aus Schweinessoren durch Behandtung mit Kollagenase-Lag, isoliert. Anschließend wurchen die Zellen in Kalturmedium bei Art/OSS (CO) jest zum Treischen der Konduren kulvitert, Erfelt der Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in Zel-Loch Zellkularptatien ausgesät und bis zum Erreichen der Kondurenz sohkaliviert (~ 2016) Zellen/Pertierlag. Zur Strämlanfon der endobliehen Gaupalquaskase wurden das Kulturmedium abgesaugt und de Zellen einmal im Ringerforung gewanden. Nach Ertiferene der Ringerforung wurden die Zellen in Stimusaltensputferr mit oder dem KO-Dacne (Variarm-Nitroprossak). SNP oder DE/SANO ("Juh) 10 Minuten sichwisten Aufrahm-Nitroprossak, SNP oder DE/SANO ("Juh) 10 Minuten sichwisten Kabri Erde der in Anschließen Kongraften und weitere 10 Minuten kindern Kabr Erde der Infantationsteit wurde der Purferforung abgesung and 4°C kalter Moppfulfer zu 10 Minuten kindern Kabr Erde der Infantationsteit wurde der Purferforung absequage and 4°C kalter Moppfulfer zu 10 Minuten kindern Kabr Erde der Infantationsteit wurde der Purferforung absequage and 4°C kalter Moppfulfer zu 10 Minuten kindern Kabr Erde der Infantationsteit wurde der Purferforung absequate and 4°C kalter Moppfulfer zu 10 Minuten kindern der Dereitsteit abgenommen auf die cCMP-SAN Konntroiten der der CMP-SAN-System der 10 Minuten kindern Dereitsteit abgenommen auf die cCMP-SAN Konntroiten der der CMP-SAN-System der 10 Minuten kindern der Sandern der Sandern der Sandern der der CMP-SAN-System der 10 Minuten kindern der Sandern der Sandern

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kariinchen worden durch Nackanschage betütst und einblute. Die Aorta wird entornumen, von anhaltendem Gewebe steherlie, in 1,5 mm berite Ringe gestellt und einzeln unter einer Verspeanung im 5 m Organibeker und 37% warmer, earbepenheigen 1,5 m Organibeker und 37% warmer, earbepenheigen Krebe-Henselei-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl. 119, KCL: 48, CGQ-22 Heg. 11, MgSQ-27, Ein-1, MgSQ-27, Ein

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Fenoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden 65 Substanzen werden in Transcutol, Cremophor III., H₂O (1096/2096/1096) in einem Volumen von 1 mil/kg ord verabreicht.

Tabelle C

	BspNr.	Dosis	Max. Blutdrucksenkung	Zeit
١ ،		(mg/kg/p.o.)	(mmHg)	(min)
ı	1	1	23	20
, [1	3	37	40

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

- S Kontinuierliche Blutdrucknessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertronen 200 250 g sohweren sich frei bewegenden wellsichen Ratten (MOLS/RPD) durchgeführt. Dazu wenne den Titerun chronisch Druckanfehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchaerta unterhalb der Nierenarierie implantiert und der damit verbundene. Sorver in der Bauchbeite füsert werden.
- Die Tore wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfangenstationen positioniert waren, gehalen und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkle-Rhythmus angespell. Wisseer und Futer stunden frei zur Verfügung, Zur Datenerfassung wurde der Blatifuck joder Ratte alle S Minnten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunktie wurden iswalis für eine Beriode von 15 Minuten zusammensenfalt und der Mittelwert aus diesen Werten her rechnel.
- Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H₂O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 mi/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 25 (3.3-30 mg/kg Körpergewicht.

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

- Zur Bestimmung der Thrombozytemaggregation wurde Blut von gesanden Probanden beledriei Geschischts verwerdet. Als Antilogations wurde einem Eil 3/8/eiger Arkamitzutätessign 20 Fille Blut zugenisch. Des Blut wurden mit OuUlrnis im 20 min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonneren plittlebenreichen Plantus wurde mit ACD-Lösung (Natrimoterium/Utrososiam/EUlcoos) au 19 H S. 6. nigessell. 10. 10. Frombozyten mitod anschlische abestraftiggiert und in
 Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenmiedenschlag wurde in Puffer aufgenommen und
 zusätzlich mit 2 mundt CMC 21 verstend.
- Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Pröfashstatz. 10 min bei 37°C inkubiert. Ausschiedend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst unt mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178–195, 1963) bei 37°C bestimmt.

40	BspNr,	IC ₅₀ (nM/l)	
	1	3	

- Die in der vorliegenden Effindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formet (d) stellen auch Wirkstoffe zur Bekännigung von Krankbeiten im Zustralaberenspischen das, die durch Sötungen den Nöckfullen "Systems gekennzischenst sind, Innbesondere sind sie geeignet zur Beseifungs kongnitiver Defizite, zur Verbesserung von Leichensischen und zur Behandlung der Abzleimer/Schen Krankbeit, Nie gegen sich auch zur Behandlung von Ernrakungen des Zertralaberensysserun wie Angels, Sjunnunge- und Depressionauständen, ammärzerb schendlung in Schalzbeitung in Schalzbeitung kenntlung von der zur Begelnung kenntlung von Vertralaberen Schalzbeitung kenntlung kenntlung von Vertralaberen vo
- Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.
- Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Foigen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schläganfall, cerebraler Ischämten und des Schlädel-Him-Traumas. Beenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.
- Zur vorhiegenden Erfindung gebören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der alligemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen,
- Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkanselter Porm vorliegen.
- Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtnischung vorhanden sein.
- 5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen k\u00f6nnen außer den erfindungsgem\u00e4\u00e4ßen Verbindungen der allgemeinen Formal (i) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.
 Im allgemeinen hat es sich sowobl in der Human- als auch in der Veterin\u00e4rmedizin als vorteilbaft erwiesen, den oder
 - die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 his etwa 500, vorzugsweise 5 his 100 mg/kg Körper-

gewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Enzebnisse zu verabreichen, Eine Hinzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80. insbesondere 3 bis 30 mg/kg Köprepswicht.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril



15

6.5.4 g. (0.38) mol (Sainmethorly)st weeken in 400 m 1°TH unter Asyon gelös. Bei Rammemperatur wird eine Lisung von 21.5 g. (355 mol (V-ykoppypackentrinit) und 4.54 g. (0.58 mol) Beilykornian in (100 m 1°TH binnagegeben. Die Rasiekon wird 3 Sunden bei KT gerührt. Das °THF wird abrobiert und der Kleikstand zwischen 200 mil Bisswasser und 200 mil Baisgäurenthylsiert verfelt. Die cognische Plasse wird verevorfen, wahrend ein wölfige Plasse mit Massikaru und pfl = 4 gebracht und zweima mit Eesigstureethylsiert estrabiert wird. Die organischen Estratist werden mit Magnesiursunflat getecknet und im Vakuum eingefanden). Das Prokksik wird reh im Külklichnach gelagetet und weiter ungesetzt.

Beispiel II

2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylonitril



25 g (292.8 mmb) Cyclopropylasotoritri werden mit 25.5 g (30.2 ml, 146.4 mmc)) Bistdimethylamino)-tert-butystocymentian an Sieigrier dei Stuaten bei 100°C gerührt. Man verdampül leichtflichige Komponenten im Vakuuru und
destilliert anschließend bei 0.1 Torr und 60–65°C.
Aubzeute 15.18 g (81% d/Th.).

Beispiel III

5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-carbonsäureethylester

100 g (0:613 mo) Natriumski des Cyanobenzuraubenskureethylester (Darstellung analog Borsche und Manneuffle, Lebigs Ann. 1934; 512, 57) werden unter gutem Rilbens unter Agnin in 2.10 Dioxan ber Rammunterpertur mit 111.75 g (7 Sm.), 0.98 mo) Trilborenseigskans wernezu und 10 min gerthut, wobei ein groder Fill des Eduktes in Losung gebtsche Grosseigskans wernezu und 10 min gerthut, wobei ein groder Fill des Eduktes in Losung gebtsche Grosseigskans wernezu und 10 min gerthut, wobei ein groder Fill des Eduktes in Losung gebtsche Grosseigskans wernezu und 10 min gerthut webei ein gestelle ein der Schrift und 10 min gestelle ein 10 min gen

65

25

45

55

Beispiel IV

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carbonsäureethylester

Die obige Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g. 0.613 med) Dimenbylaminosarceien und 65.28 ml (83.88 g. 0.736 med) Triflnoressignisme venetzt und unter Argeo 37 Tagel ings glostori. Anschließeind wird das Lösungsmittell im Vakuum vene dumpti, der Rackstand in 21 Wesser gegeben und derfennl mit je 11 Essigneter extrafiert. Die vereinigten organischen mit einem Houle/Houle-Dissipation-Li-Urstandische und derfennl mit je 11 Essigneter extrafiert. Die vereinigten organischen mit einem Houle/Houle-Dissipation-Li-Urstandische anderen 20.6 n (49.94.47), the ketz zeit Sittende von der die mit einem Houle/Houle-Dissipation-Li-Urstandische 20.6 n (49.94.47), the ketz zeit Sittende von

Smp. 85 °C R0SiO2, T1E1): 0.83

25

Beispiel V

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3.4-blpyridine-3-carboxamid

10.18 g (34 mmol) des Esters werden in 150 ml mit Anamoniak bei 0-10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Täge bei Rammtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.
RRISIOZ. TIBDI 0.33.

Beispiel VI

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

36.1 g (133 mmol) I-c/Enochezo/)-III-pyrazole/3.4-b/pyrdin3-z-arboxamid werden in 330 ml THF globst und mit 27 g (341 mmol) Pfidino yeasez, Ambellidend gibt man innenhalb wo 10 min 47.5 ml (71.6 g, 341 mmol) Pfidino essigainenshydrid hizza, webei die Tiemperatur kia ut 40°C anteisg. Man rührt über Nachk bei Raumtemperatur Anschileßend wird off en Anstei in II 1982 sees gegeben und dreimt mit jo 6.1 Eingesteer extrailert. De organische Phase wird mit gestärtigter Natriumbydrogencarbonat/Sung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO4 getrocknet und einro-tier.

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.) Smp: 81°C

RffSiO2 T1E1): 0.74

Beispiel VII

(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolof3.4-blpyridin-3-carboximidsäuremethylester

Man löst 30.37 g (562 nunol) Natriummethylat in 1.51 Methanol und gibt 36.45 g (144.5 nunol) 3-Cyano-1-(2-tluorbenzyl)-H-pyrazoi(3-4-b)pyridin hinzu. Man rührt 2 Sturzden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stude ein.

Beispiel VIII

25

55

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolol3.4-blpyridine-3-carboxamidin

Obige J. Saung von (2-Planorhenzyl)- III-pvzzaol/J.4-blyystófin-3--autoximidskareunthyloster in Mehanol wird mit 33/76 (221-90). 806 mnol) Hissies jur old 25 g (717 mont) Annoniumkholith venest und tube Neuku uter Rüksbulle gerittir. Man verdamyth das J. Saungsmittel im Vakuum, vereich den Rückstand gut mit Accoto und saugt den unsgedialmen Feststofi 6-M. ang jeh in 21 Hissor, vereich uten Rüksen mit 31 g Sauframenbenat und extrahend returned state und extrahend returned state und rathleit dreimal 45 mit insgesaun 11 Hissigsstote, rocktext die organische Plase mit Magnesiumsuffat und dampft im Vakuum ein. Ausbeute 27.5 g (746-94 GT). Ibbez rowe Sturfen)

Smp.: 86 °C Rf(SiO2, T1EtOH1): 0.08.

Beispiel IX

1-(2-Fhorbenzyl)-3-cyanindazol

12.0 g (83.9 mmol) 3-Cyanindazoi warden unter Argon in 100 ml abs, THF gelist und 20.6 g (109 mmol) 2-Fluorbenzylbornid ragegeben. Unter Histólthiug wurden portionswise 2.5 g (200 mmol) Natrumhydrid (959roz) zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer suf ca., ein Wertel des Wolsmens eingegeng tund mit H-Q-und Ebylascrati versetzt. Die wilkfige p hasse wurde nochmals mit Ebylascrat extra-

hiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte das Produkt. Auch 19 & 69/945)

R-Wert: 0.69 (Kieseleel: Cyclohexan/Ethylacetat 1: 1).

Beisniel X

1-f2-Floorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid

Hine aus 190 mg (8.26 manol) und 30 ml abs. Medianol bereitete Nativiumethunolal-Koung wurde zu einer Lösung aus 20.0 g (9.27 minol) 1-42-Tübercury)-3-venindrach in 200 ml Medianol gegeben und 22 bei 44°C gerühr, Med Zugabo von 0.46 ml Bissipatur und 4.50 g NILC1 wurde weitere 24 bei 44°C g gerühr und die Mitschung ameditelend am Rotationwertungtier zur Trocken ein geneget. Auf dennem eine Ricksteinst die Aneien und Absunger des vrehiebenden Anbei. 2015 eine Bissipatur und 4.50 g NILC1 wurde mach 2015 eine den Ricksteinst des Aneien und Absunger des vrehiebenden Anbei. 2015 eine Greifen der Verleichte der Verleich

Smp.: > 230°C MS-EI: m/z (%) = 268 (31, M* der freien Base), 251(15), 109 (100).

Herstellungsbeispiele

. .

Beispiel 1 3-(4-Amino-5-evelopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Vorschrift A

Man zereibt 2 g. G.4 mm0) des Amidins bis es eine puderförringe Konsistore hat. Das klumpenfreie Edukt wird mit 54 g. G.94 mm0) 24-Vezbegropt-3-beruibt planinnous-prioriti veneret und mit dem Spacul und Ultraschallball mingst vermisieht, bis eine homogene Milch entstanden ist. Man begt ein Wassersrahlvakunu an, wobei die Mischung suffestlemt. Anschließend wird der Amszut unter Unschwenken in ein 10 feV. Enleiße Oblig enzucht, wobei die E. E. E. Sung klut wirdt, Nach 2-Sumden beginnt der Amszt unter Unschwenken sich zu verfestigen. Mm 1884 am Wakunu über Nacht bei 100°C. Der entstandene Festst wirdt mit 70 klut wertlert, apbesangt unt mit Ehra gewachte. Der Ricksteuend wirdt in 50 mit der entstanden der Stehen wirdt wertlert, apbesangt unt mit Ehra gewachte. Der Ricksteuend wirdt in 50 mit der Gemannel aufgenommen und wieder abgesangt. Beide Filtrase wertlen vereinigt und einzeiter. Ausbeuten 2083 g. 61 26 % d.T.D.

Smp : 210°C

MS (ESI-POS): 361(100%, M+H)

1H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 0.61 (m,2H,2-cyclopropyl), 0.9 (m,2H,2-cyclopropyl), 1.65 (m, 1H, 1-cyclopropyl), 5.7 (s, 2H, benzyl-CH2), 6.98 (eroad s, 2H, NH2), 1.7–3. (peak cluster, 3H, aromatic benzylic H5,5,6), 7.3–7.4 (peak cluster, 3H, 1H5, benzylic H4), 8.0 (1H, pyrimidinyl-H6), 8.6 (d, 1H, 1H6), 8.95 (d, 1H, 1H4).

Vorschrift B

Ausbeute: 8.38 g (31.3% d. Th.). Rf(SiO2, CIE2): 0.23

Smp: 209°C.

Methode ohne Lösungsmittel

103.7 mg (0.38 mmo)) des Amidins und 168.1 mg (1.54 mmo)) des roben 2-Cycleprophyl-3-cosprepionalizatenisti il 0.5 mi Disolo wheren aussammengeben und in Illuraschallbal vereinicht. Das Tilolou dwicht im Vakuum verdampti und die Mischung orben Lösungemittel im Grienn Gefäß saft 100–105°C erhitzen. Die Mischung wird nach eine Stunde abgekühlt mit Disolomenten nedellst mit il z Kieseller Unserstat und einzuricht.

20

25

50

65

Die Substanz wird zur Reinigung an Kieseigel 60 (Korngröße 0,040–0,063 mm) mit Cyclobexan/Essigester 1 : 1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 50.0 mg (36.0% d. Th.). Rf(SiO2, CIE2): 0.23.

In Analogie zur den oben aufgeführten Vorschriften erfolgt die Herstellung der folgenden Verbindungen: 3-(4-Amino-5-cyclobutylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

3-(4-Amino-5-cyclopentylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

mp. 208°C. 3-(4-Amino-5-cyclohexylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

mp. 213°C.

3-(4-Amino-5-cyclopenten-1-ylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorhenzyl)1H-pyrszolof3 4-blpyridin

5-(4-Amino-3-cyclopenten-1-yipyrimidin-2-yi)-1-(2-nuomenzyi)1H-pyrazolo[5,4-b]pyridin mp. 228°C.

Durch Behandlung von 3-(4-Amino-S-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin mit 30 Salzsäure erhält man das entsprechende Hydrochlerid:
Man 18st (3,9 (0,83 mmol) 3-(4-Amino-S-velopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin in

50 ml heißem Acetonitril und gibt 0.9 ml 1 N HCl (0.9 mmol) hinzu. Anschließend werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 0.24 g (72.7% d.Th.) Mp. 279°C.
H-NMR (200 MHz, de-DMSO) 3 0.75 (m.2H.2-evelooropvi), 1.0 (m.2H.2-evelooropvi), 1.75 (m. 1H. 1-evelooropvi).

5.95 (s, 2H, benzyl-CH2), 7.1–7.45 (peak cluster, 4H, aromat), 7.55 (dd, 1H, HS), 7.8 (s, 1H, pyrindidinyl-H6), 8.76 (dd, 1H, pyrid), 9.06 (d, 1H, pyrid), 8.8–9.5 (broad signal, 2H). Durch Behandlung, von 3.(4-Aminc-5-eyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbeazyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin mit

p-Telucisulforsiture ethili man das entsprechende Tsaylar:
Man 186 to 3 g. 44-Amino-S-volproppy lyrimidin 2-y-b)-1-(2-fluorhenzy) 1H-pyrazolo (3.4-h)pyridin in 50 ml heilien
Acetoriri und gist 160 mg p-Tolucisulfonsiure hiroz. Nach Abkilhlen auf Raumtemperatur saugt man die ausgefallemen Kristalle ab. Ausbeste: 630 ms 68,85% d.Th. Mr. 2017C.

Durch Derivatisierung der 4-Pyrimidinylaminogruppe nach bekannten Methoden erhält man folgende Verbindungen:

23

N	F
V	X

10

65

20			
	x	Ausbeute	Rf (SiO ₂)
25		(% d.Th.)	
30	a jo	32,1	0.61 (C1E2)
	, OH	70,9	0.38 (EE)
35	N CH ₃	33,5	0.59 (EE)
40	у Сн,	5,1	0,36(C1E2)
45	N CH,	55,4	0,53(C1E2)
50	№ сн,	11,8	0.79(BABA)
55	of cons	42,9	0.64 (EE)

BABA: 50 ml n-Butylacetat + 9 ml n-Butanol + 25 ml Eisessig + 15 ml Phosphatbuffer pH 6 werden geschüttelt. Die sich abtrennende wäßrige, untere Phase wird verworfen.

Beispiel 2

3.(4. Amino, 5. cyclopropyl, 2. pyrimidyl), 1. (2. fluorbenzyl) indazol

Unter Argon wurden 1.08 g (6.00 mmol) Natriummethanolat-Lösung (30proz. in Methanol) mit 15 ml abs. Methanol und 1.83 g (6.00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid versetzt, Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 816 mg (6.00 mmol) 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylnitril zugegeben und über Nacht unter 25 Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlaß abgesaugt und in Pentan verrührt. Erneutes Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines nabezu weißen Feststoffs

20

25

Ausb.: 700 mg (32%) Smp.; 218°C

¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ = 0.61 (m, 2H, cyclo-Pr-CH₂), 0.91 (m, 2H, cyclo-Pr-CH₂), 1.67 (m, 1H, cyclo-Pr-CH₂) CH), 5.80 (s. 2H, CH₂), 6.99 (br. s. 2H, NH₂), 7.04–7.13 (m. 2H, Ar-H), 7.20–7.27 (m. 2H, Ar-H), 7.31–7.38 (m. 1H, Ar H), 7.43 (t, 1H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H), 8.63 (d, 1H, Ar-H).

Substituierte Pyrazolderiyate der allgemeinen Formel (I).

worin

mindestens einer der Substituenten R1, X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes C1-C8-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl. 50 Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder 55 verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino. Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann, und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R1, X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasser-

stoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohle lenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkinyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR4 substituiert sein können.

25

 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -Si $R^5R^6R^7$ bedeutet,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Koh-

lenstoffatomen bedeuten, und/oder für einen Rest der Formel

oder

10

25

25

60

»S(O) NR9R10 stehen

worin
a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten.

a, b und b gielen oder verschieden sind und eine Zini (), 1, 2 oder 5 bedeuten,
R⁸ Wasserstoff oder eeradkettiees oder verzweietes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R. Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Konienstoffatomen bedeutet, c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geralkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffkromen bedeuten, das gegebennenflaß urber (Veydenkiy) mit 3 bis 8 Kohlenstoffkromen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffkromen substituiert ist, das seinerseits durch Halegen substituiert sein kann, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffkromen bedeuten, das gegebennenflaß urber Halegens substituiert ist, oder

Cyclosikyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder R⁰ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Sückstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR², enthalten kann.

worin
R^{II} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

bedenter

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Rinesysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind.

und/oder für einen 3- bis 8-gibedrigen Ring steben, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heterosions aus der Reihe N. O., S. O., S. O., Stochnehme kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, glebet des verseishieden durch geräcktietiges der verweigtiges Alley intlibis zu 6 Kohlenstoffisionen substituiert sit, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Anino, Halogen, Carboxyl, peradskutiese oder verweieries Avel. Alkow, Alkowevadewol oder Avelannen mit weels bis zu 76. Kohlenstoffisionen

substitutiert ist, und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatornen stehen, das gegebenenfalls durch

Halogen substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder

für Aryltino mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen, und/oder für Triffuoracetyloxim. Triffuoracetyloximtosylat oder für Roste der Formeln -SO₂H oder S(O).R¹² ste-

hen, worin

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R¹² geraktettiges oder verzweigtes Aikyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6 gilderligen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroalsmen aus der Reihes N, Munddord Or bokuleut, whois die Ringsysteme gegelomenfalls durch Hallegen oder durch peraktettiges oder verzweigtes Aikyl oder Aikovy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, ursdocker für einen Reist de Fromen FOO(R³³I/OR³⁸) saben.

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 8 Koblenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet.

und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH₂)₂

oder -C=NH(NH₂) oder (CO)_eNR¹⁵R¹⁶ stehen

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R²² und R²² glacith oder verschieden sind und Wassenstoff, gerußkerliges oder verzweigtes Alley mit bis zu 14 Knbnauffalsenen oder Cylveslagly mit hei 14 Kohlenstoffalsenen, Ary mit fich is 10 Kohlenstoffalsenen oder einen 3his 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Hieternationen aus der Riche N. (3, der auch über Negdunden sein kam, bestudte, wohl die Ritzgaystenn die gegebenenfille durch Ayri mit fich 10 Kohlenstoffalsen, Heusengeybl, Cylsialky mit 3 his 7 Kohlenstoffalsenen, Hydroxy, Amino oder gerußkerligen oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbord mit in weistlich kir zu Kohlenstoffalsenen, bestützlicht sein in Netten.

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, \mathbb{R}^{15} und \mathbb{R}^{16} auch geradkeitiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkeitiges oder verzweigtes Alkoxyearbonyl oder Acyloxyalkyl mit isweils bis 2u 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

bedeuten können.

worin World
R17 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet
und/oder

bedeuten

- in welcher
- R¹⁸-R¹⁹ und R²¹-R³⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit his zu 4 Kohlenstoffstomen bedeuten.
- s g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.
- und R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffstomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-
- 21 and R³ unter Ethoroug der Doppelhindung einem Pherophing oder einem E-gliedrigen gestätigten oder ammutischen Hieroccycles mit his zu 3 Heterausenne aus der Reihe N. S. undlicher O hölden, der gegebenerfalls bis zuführt gliedri oder verschieden durch Fermyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morragord, gerndachtiges oder verzweigen Acyl, Alleythio oder Alloxysarthory int Jesselh bis zu G. Kohlenstofflenom, Ninc, Cyano, Hängelor oder gernkeitliges oder verzweigen Allyl oder Alkoxy mit joveils his zu 6 Kohlenstofflenom studiationet ist, das seinemeits durch Hydroxy, Anlino, Carboxyl, ergenkeitliges oder verzweigtes Acyl, Alkov, oder Alkovavenbron mit weeds bis zu 5.
- 5 Köhlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR³⁵R³⁶ oder -S(O)_eNR³R¹⁰⁷ substituiert ist swerin
 - R³ and R³⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
 - R35 Wasserstoff bedeutet und
 - R36 Formyl bedeutet
 - C, R^{2} und R^{10} die ohen angegebene Bedeutung von c. R^{2} und R^{10} haben und diese gleich oder verschieden sind undkoker der Heterocyules oder Pinner) gegebenentals durch Phenry substitutier sind, das seinensiels bis 2α Erch gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis 2α is Kohlenstoff stomen substitutiers sein kann
- und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -N=CH-NR^{FF}R^{TS} substituiert sind, worth
- R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis 20 & Koblensoffatomen bodeuten, A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
- Reins S, Nundroker O durf für Phonyl sehn, die gegebonnflich bis zu Mich gleich oder venschieden durch Antino, Mercupyl, Hydruny, Permyl, Cherboyt, gennkeltiges oder verzweigen Acyl, Aktylini, Aktyloxysey, Alkozov, oder Alkozyserboyt mit jeweils his zu 6 Kohlenstoffanome, Nitro, Cyuno, Trifluormethyl, Azido, Halogan, Pieoder Alkozyserboyt mit jeweils his zu 6 Kohlenstoffanome substituter sind, die seitenresite 19 vol eut gerndentiges oder verzweigen Ally mit his zu 6 Kohlenstoffanome substituter sind, die seitenresite drach Hydroxy, Carboyt, gernaktetiges oder verzweigen Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils his zu 5 Kohlenstoffanome substituter sin kom.
 - und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO),-NR39R40 substituiert ist,
 - h eine Zahl 0 oder 1 hedentet.
 - R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren isomere Formen und Salze.
 - Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
 - mindastens einer der Sähstiftunter R², X und Y für Cyschepropyl, Cyschouly, Cyschoptopyl, Cyschouly, Cyschoptopyl ober, Gyschoptopyl ober, Gyschoptopyl ober, Gyschoptopyl ober, Gyschoptopyl ober, die gegebroenfall eis ein der nærherisk anskändister sian können darch attima, Azids, Formyl, Menzapyl, Carbovyl, Hydravyl, Mozpholino, Piperidino, Pyrrolisino, Salifornation, gerarkettiges, cyclische oder verzweiger zod., Arystimio, Alkayst Alystanico, Dalksyd Alystanico, Dalksyd Alystanico, Dalksyd Alystanico, Alkystima, Alkystima, Dalksyd Alystanico, Dalksyd Salifornation, alkystima ober periodicity of the complex periodicity of the comp

 - und wohel die gegebenenflist verbleibenden Reue RI, X unfolder Y gleich oder venschieden sind und für Wassesstoff, Amino, Anden Formy, Menupty, Carboss, Higherts, geradsteiliges oder verzweiges des Api, Alkosy, Allisty, alligheib oder Alkosyanfrony int jeweils bis zu 4 Kohlenstoffantenn. Stim, Cyano, Halegen, Phenyl oder geradkertiges oder verzweiges Alkenyl oder Alkuyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffantenn oder Alkuyl, mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffantenn oder Alkuyl, mit bis zu 18 Kohlenstoffantenn oder Alkuyl, mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffantenn oder Alkuyl, mit bis zu 18 Kohlenstoffantenn, phenyl, hapsylvyl oder Pyfforfi, Halegen, Quan, Dalksylminn mit his zu 18 Kohlenstoffantenn, Phenyl, hapsylvyl oder Pyfforfi, Halegen, Quan, Dalksylminn mit his zu 26 Kohlenstoff.

atomen, Alkylamino mit bis zu 4 Koblenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobexyl oder durch

worin R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder für einen Rest der Formel

einen Rest der Formel -OR4 substituiert sein können,

$$- \langle \bigcap_{O \subset H_2 - (CH_2)_B}^{CH_2} \cdot - \langle \bigcap_{O \subset H_2)_B - CH_3}^{O(CH_2)_B - CH_3} \cdot \bigcap_{N \in OR^B}$$

oder

-S(O)_e-NR⁹R¹⁰ stehen,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten.

R8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Koblenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R² und R¹⁰ gleich oder verschlieden sind und Wassenstoff oder geradkettiges oder verzweigtes. Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffizionen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobexyl oder durch Phenyl substituier ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kum, oder Phenyl bedeutet, das seenbenefalls durch Halogen substituiert sich oder Cyclopropyl. Cyclopenyl, Cyclobexyl be-Plenyl bedeutet, das seenbenefalls durch Halogen substituiert sich over Cyclopropyl. Cyclopenyl, Cyclobexyl be-

15

20

25

deuten, oder R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, oder

.

worin

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind.

und/oder für einen 3- his Seglichtigen Ring stehen, der gestütigt, ungestätigt und/oder partielt ungsättigt sein kann und 1 his 3 Historionen aus der Riche No, O, S. O, S. O, Sen den sich der Ne gebauchen sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschische durch gerückertiges oder verzweigtes Alsyl mit his zur Kohlenstrütknonen substitutier ist, des gegebenerfülk den durch þyforsy. Armine, fislagen, Carbony, gendkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-arbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substitutier ist.

substumerr ist, und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder

für Phenylthio steben, und/oder für Triffuoracetyloxim, Triffuoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO₂H oder S(O)₆R¹² steben.

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlerastoff atomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-giledrigen Heterceyclus mit bis 22 Heterostomen aus der Reibs 8, Nu moldoer 0 bodeutet, webei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit Jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituties sein Können.

und/oder für einen Rest der Formel PO(OR13)(OR14) stehen,

worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂) oder (CO)₂NR¹⁵R¹⁶ stehen

worin e eine Zahl () oder 1 hedeutet.

R¹³ and R¹⁶ glieth older verschieden sind und Wassenstoff, geraflectifges oder verzweigtes Alkyl mit bis zn 4 Köhlenstoffantenen oder Cyclopropy, I, Cycloprony, I, Cyclobraky, I, Phony) odes einen 3- bis 6 ngliedrigen Ring mit bis zn 3 Heterosamen aus der Reite N. O. S., der auch über N. gebunden sein kunn, bedeuten, webei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Phonyl, Cyclopropy, I Tydroxy, Almiro oder gerafictetiges oder verzweigtens Alkxoy,

Acyl Oder Alkonycarbonyl mit jewejis bis za 4 Köhlenstoffatomen substitutert sein können, und im Fall, daß e 9 bedeuter, ¹⁸ umd R¹⁸ und gemätettiges, verweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Köhlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxychyl, genalkettiges oder verzweigtes Alkoxyarbonyl oder Acyloxyalkyl mit iwwish bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Best der Formet. SOR: ¹⁰ oder einen Best der Formet.

H₂C

bedeuten können.

morio

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder
5 R¹⁵ und R¹⁶ Reste der Formeln

bedeuten.

65

60 R¹⁸-R¹⁹ und R²¹-R³⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, g eine Zahl (n) (dee 2 bedeutet,

und

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercapyl, geraldkottlege oder verzweigtes Acyl, Allythio oder Alkoxycarboryl nit jeweils bis zu S. Kolhenstoffanom, Ni-

tro, Cyano, Azido, Fluor, Chior, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit ieweils bis zu 5 Kohlenstoffstomen substitutiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl. Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils his zu 4 Kohlenstoffstomen substituiert sein kann

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR³⁵R³⁶ oder -S(O).NR⁹R¹⁰ substitutert sind, worin

R35 und R36 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffstomen bedeuten, oder

R35 Wasserstoff bedeutet und

 $R^{36} \ Formyl \ bedeutet \\ c', R^{9'} \ und \ R^{10'} \ die \ oben \ angegebene \ Bedeutung \ von \ c, R^{9'} \ und \ R^{10'} \ haben \ und \ mit \ dieser gleich \ oder \ verschieden \ sind \\ 10'$ und/oder die oben aufgeführten beterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind. das seinerseits durch Fluor. Chlor. Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morphonyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acvl. Alkylthio, Alkyloxyacvl. Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffstomen. Fluor. Chlor oder Brom substituiert sind.

und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO), NR39R40 substituiert sind.

h eine Zuhl () oder 1 bedeutet

R³⁹und R⁴⁹gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder gerudkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffstomen bedeuten.

und deren isomere Formen und Salze. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gem

ß Anspruch 1, in welcher

mindestens einer der Substituenten R1. X und Y für Cyclopropyl, Cycloputyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht.

und wohrt die gegebenenfalls verbleibenden Reste R1. X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff. Amino oder Azido stehen.

und/oder für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N. O. S. SO, SO, enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, 30 und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, genadkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acvl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch 35 Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, r und/oder für Triffuoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO₁H oder S(O)₄R¹² stehen,

d cine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

R12 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit I bis 8 Kohlenstoffatomen. Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit his zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S. N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder für einen Rest der Formel PO(OR13)(OR14) stehen, worin R¹³ and R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxycyclosikyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH2)2 oder -C=NH(NH2) oder (CO), NR15R16 stehen

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet. R15 und R16 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Koh-

lenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopexyl oder, Phenyl substituiert sein können, und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R¹⁵ und R¹⁶ auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyearbonyl oder Acyloxyalkyl 55 mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO-R¹⁷ oder einen Rest der Formel

60

bedeuten können,

65 worin

R17 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder

R15 und R16 Reste der Formein

bedeuten,

55

60

65

in welcher

R¹⁸-R¹⁹ und R²¹-R³⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinylring bilden, A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

und deren isomere Formen und Salze,

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R² und R³ aufgeführten Heterocyclen

(A) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

in welcher

R', X und Y die oben angegebene Bedeutung haben. und

D für Reste der Formel

10

15 20

25

25 40

65

steht.

in welchen R⁴¹ für C₁-C₆-Alkyl steht,

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-CH2-NH-NH2 (III) in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat in inerten Lösemittein, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel 30 (IV) oder (IVa)

in welcher

A, X, Y und R1 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt. 45 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden

oder Guanidiumsalzen cyclisiert. und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert, oder [B] im Fall, daß R2 und R3 gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zu- 50 nächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

in welcher

A, X, Y und R1 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

10 in welcher

20

25

25

60

A. X. Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert, oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

in welcher

(VII) A1, R2 and R3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

I, für einen Rest der Formel -SnR⁴²R⁴³R⁴⁴, ZnR⁴⁵, Iod. Brom oder Triffat steht.

worin R42, R43 und R44 gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

und R⁴⁵ Halogen bedeutet, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

in welcher

X, Y und R1 die oben angegebene Bedeutung haben

und im Fall $L = SnR^{42}R^{43}R^{44}$ oder ZnR^{45}

45 T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht.

und im Fall L = Jod. Brom oder Triflat

T für einen Rest der Formel SnR⁴²,R⁴³,R⁴⁴ ZnR⁴⁵ oder BR⁴⁶R⁴⁷ steht.

R⁴², R⁴³, R⁴⁴ and R⁴⁵ die oben angebene Bedeutung von R⁴², R⁴³, R⁴⁴ and R⁴⁵ haben and mit dieser gleich oder 50 verschieden sind.

R46 und R47 gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils his zu 5 Kohlenstoffstomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladjumkatalysjerten Reaktion in inerten Lösemitteln umsetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

(D) Amidine der allgemeinen Formel (TX)

in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, mit dem Framinen der alleemeinen Formel (X)

in welcher

R¹ für den oben unter R¹ aufgeführten Cycloalkylrest steht

Z für einen der ohen unter X und Y aufveführten Substituenten steht.

Z fur einen der oben unter A und 1 aufgefunrten Substituenten ster umsetzt,

unistize, and the Gruppen $-S(O)_N N^2 R^{(0)}$ and $-S(O)_K N^2 R^{(0)}$ ausgebend von den unsubstituierten Verbindungen der all gemeinen Formel (I) zunlichst mit Thionyichlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen unsetzt unsetzt.

und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleonblier Substitution veräften oder einführt

Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

 Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeig nete Applikationsform (iberführe.)

 Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

Azzeimittel entheltend nindestens eine Verbindung der allgemeinen Formet (D gem
ß Amspruch 1 in Kombi25 matten mit Weishungen, die den Abhau von eyelschen Guanodamnonohopsbut (GMP) inhibiteen.
 Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formet (D gem
ß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzeimitteln zur Behandung von Herz-Kreislanf-Erkendungen.

25

45

55

65

 Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien. - Leerseite -